

## MINORU NAKAJIMA, AKIRA HASEGAWA und NORIO KURIHARA

Zur Chemie des Benzolglykols, IX<sup>1)</sup>**Synthese von Konduraminen und Inosaminen**

Aus dem Agrikulturchemischen Institut der Universität Kyoto

(Eingegangen am 15. Mai 1962)

Aus *cis*- bzw. *trans*-Benzolglykol werden vier stereoisomere Diacetyl-benzolglykol-monoepoxyde synthetisiert und aus diesen vier neue Isomere des Monoamino-monodesoxy-kondurits, Konduramine genannt. Aus diesen isomeren Konduraminen werden 10 stereoisomere Inosamine synthetisiert, wovon drei Isomere unbekannt waren. Die Konfiguration dieser Konduramine und Inosamine wird aus dem Reaktionsverlauf erschlossen.

In der letzten Veröffentlichung<sup>1)</sup> berichteten wir über die Darstellung von 8 isomeren Inosaminen aus 5 verschiedenen Kondurit-epoxyden. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Synthese von Monoamino-monodesoxy-konduriten (die als günstiges Ausgangsmaterial für Aminocyclite zu betrachten sind) durch Einwirkung von ammoniakgesättigtem Methanol auf Diacetyl-benzolglykol-monoepoxyde. Wir nennen diese Verbindungen Konduramine<sup>2)</sup>. Inosamine werden dann durch Hydroxylierung dieser Konduramine gewonnen.

*cis*- und *trans*-Benzolglykol werden jeweils in ihre Diacetate übergeführt und anschließend in Chloroform mit Perbenzoesäure oxydiert. Aus jedem der Benzolglykole werden zwei Isomere, d. h., sämtliche vier theoretisch möglichen stereoisomeren Epoxyde isoliert.

Diese Epoxyde setzt man bei Raumtemperatur mit ammoniakgesättigtem Methanol um und isoliert die entstandenen Produkte nach Acetylierung. Nach der Elementaranalyse und den IR-Spektren handelt es sich um Tetraacetyl-konduramine. Bestätigend hierfür ist, daß die Verbindungen beim Hydroxylieren Inosamine liefern. Bei der Öffnung des Epoxyd-Rings wird aus jedem Benzolglykol-epoxyd nur ein Konduramin, in keinem Fall jedoch das andere theoretisch mögliche Isomere isoliert.

Aus den Konduraminen werden nach zwei Verfahren Inosamine dargestellt:

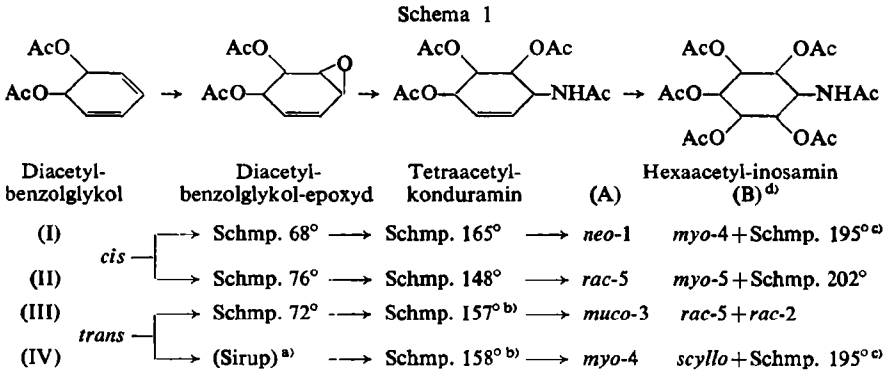
<sup>1)</sup> VIII. Mitteil.: M. NAKAJIMA, N. KURIHARA und A. HASEGAWA, Chem. Ber. 95, 141 [1962].

<sup>2)</sup> Es gibt theoretisch 16 isomere Konduramine. Entsprechend jedem Stereoisomeren des Kondurits bezeichnen wir die Stereoisomeren dieser Verbindungen als Konduramin-A, -B, -C usw. Die Stellung der Aminogruppe wird wie bei den Inosaminen (H. G. FLETCHER JR., L. ANDERSON und H. A. LARDY, J. org. Chemistry 16, 1238 [1951]) durch eine zugefügte arabische Ziffer angegeben, mit einer Ausnahme: im Fall von Konduramin-A wird dasjenige, dessen Aminogruppe an dem der Doppelbindung benachbarten Kohlenstoff haftet, Konduramin-A-I genannt. Die erhaltenen Konduramine sind alle racemisch; nur eine der enantiomeren Formen wird in den Formeln wiedergegeben. In dieser Mitteilung wird für die stereoisomeren Inosamine die Nomenklatur der oben angegebenen Veröffentlichung benutzt (vgl. auch S. J. ANGYAL und L. ANDERSON, Advances Carbohydrate Chem. 14, 135 [1959]).

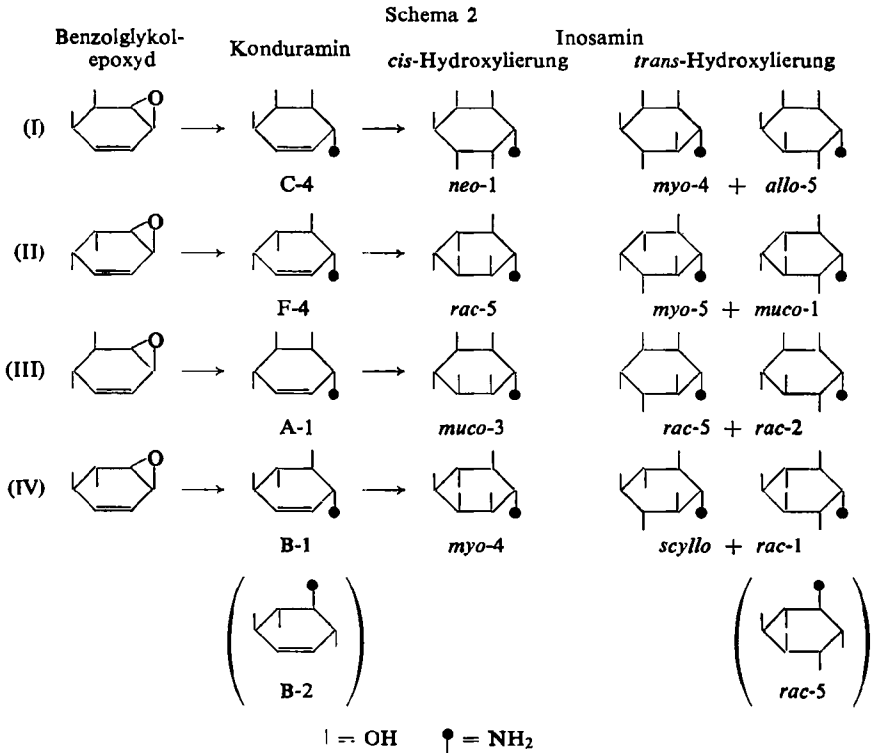
A. Durch *cis*-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins mit Permanganat in neutralem Medium.

B. Durch *trans*-Hydroxylierung, indem man *N*-Acetyl-konduramine mit Perbenzoesäure zu Epoxyden oxydiert und anschließend mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert.

Die Reaktionen werden durch das Schema 1 wiedergegeben.



a) Kristallisationsversuche blieben erfolglos. b,c) Mischprobe und IR-Spektren bestätigen, daß unterschiedliche Verbindungen vorliegen. d) Ausgangsmaterial ist bei der Reaktion (B) *N*-Acetyl-konduramin.



Zieht man in Betracht, daß bei der Ringöffnung von Epoxyden mit Ammoniak Waldensche Umkehr eintritt<sup>3)</sup>, so kann man den im Zuge der geschilderten Umsetzungen erhaltenen, unbekanntenen Verbindungen die Konfigurationen von Schema 2 zuordnen.

Beim Reaktionsverlauf (I) in Schema 1 liefert die Reaktion A *neo*-Inosamin-(1)<sup>2)</sup> und die Reaktion B *myo*-Inosamin-(4). Nur Konduramin-C-4 kann diese Reaktion befriedigen, d. h., die Substanz vom Schmp. 165° muß Tetraacetyl-konduramin-C-4 sein. Das Inosamin (Schmp. des Hexaacetyl-Derivats 195°), das zusammen mit *myo*-Inosamin-(4) entsteht, muß *allo*-Inosamin-(5) sein. Das Ausgangs-Epoxyd (Schmp. 68°), das Konduramin-C-4 gibt, muß infolgedessen Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-D sein.

Beim Reaktionsverlauf (II) liefert die Reaktion A *rac*-Inosamin-(5) und die Reaktion B *myo*-Inosamin-(5). Nur Konduramin-F-4 ermöglicht die Bildung dieser Verbindungen. Das neue Isomere (Schmp. des Hexaacetyl-Derivats 202°) muß *muco*-Inosamin-(1) sein; ferner muß das Ausgangs-Epoxyd (Schmp. 76°), das in Konduramin-F-4 übergeht, der Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-E sein.

Wie Schema 1 zeigt, wird aus dem Tetraacetyl-konduramin vom Schmp. 157° bei der Reaktion (A) nur das bekannte Hexaacetyl-*muco*-inosamin-(3) isoliert. Auf die Konfiguration dieses Inosamins kann nur Konduramin-A-1 bezogen werden. Das dabei als Ausgangsmaterial verwendete Epoxyd (Schmp. 72°) muß Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-C sein. Wie zu erwarten, bilden sich bei der Reaktion (B) die bekannten Inosamine *rac*-Inosamin-(5) und *rac*-Inosamin-(2).

Das Tetraacetyl-konduramin vom Schmp. 158° gibt bei der Reaktion (A) *myo*-Inosamin-(4) und bei der Reaktion (B) *scyllo*-Inosamin. Daraus geht hervor, daß dem Konduramin entweder B-1 oder B-2 zuzuweisen ist. Wie Schema 2 zeigt, hätte Konduramin-B-2 außer *scyllo*-Inosamin das oben erhaltene *rac*-Inosamin-(5) liefern müssen. Da im Gegensatz dazu das Konduramin neben *scyllo*-Inosamin ein unbekanntes Inosamin gibt, muß dieses Konduramin-B-1 und das neue Inosamin (Schmp. des Hexaacetyl-Derivats 195°) *rac*-Inosamin-(1) sein. Es ist somit anzunehmen, daß das sirupartige Epoxyd aus Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-F besteht.

Es ist zu beachten, daß bei dieser Synthese nur solche Konduramine isoliert werden, die die Aminogruppe benachbart zur Doppelbindung tragen. Auch bei der *cis*-Hydroxylierung wird in allen Fällen nur ein Stereoisomeres und keines der anderen theoretisch möglichen Isomeren erhalten. Ferner wird beobachtet, daß bei der *trans*-Hydroxylierung vorzugsweise Di axial-Spaltung des Epoxyd-Rings auftritt, in Übereinstimmung mit den bisherigen experimentellen Tatsachen<sup>4)</sup>.

<sup>3)</sup> G. E. MC CASLAND, R. K. CLARK JR. und H. E. CARTER, J. Amer. chem. Soc. 71, 637 [1949]; G. R. ALLEN JR., ebenda 79, 1167 [1957].

<sup>4)</sup> E. L. ELIEL (Editor M. S. NEWMAN), Steric Effects in Organic Chemistry, S. 130–134, John Wiley and Sons, New York 1956; R. E. PARKER und N. S. ISAACS, Chem. Reviews 59, 737 [1959].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-D und Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-E aus Diacetyl-cis-benzolglykol:* Eine Lösung von 9.45 g Diacetyl-cis-benzolglykol (Schmp. 28°<sup>5)</sup>) in 20 ccm Chloroform versetzte man mit einer Lösung von 8.0 g *Perbenzoesäure* in 104 ccm Chloroform und bewahrte sie 3 Tage im Dunkeln bei Raumtemperatur auf. Alsdann schüttelte man die Lösung dreimal mit 2*n* Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, danach mit Wasser aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. unterhalb von 30° abgezogen und der gelbe ölige Rückstand mit einigen Tropfen Äthanol angerieben. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden in 30 ccm warmem Äthanol gelöst und gekühlt, wobei sich alsbald 8.85 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-E\** (86.7% d. Th.) ausschieden. Farblose Tafeln (aus Äthanol) vom Schmp. 75–76°. Nach Einengen der Mutterlauge und Zusatz von *n*-Hexan kristallisierte 1.0 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-D\*\** (9.8% d. Th.) in farblosen Nadeln vom Schmp. 66–68° (aus Äthanol). C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (212.2) Ber. C 56.60 H 5.70 \*Gef. C 56.47 H 5.83 \*\*Gef. C 56.31 H 5.75

*Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-C und Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-F aus Diacetyl-trans-benzolglykol:* Aus 14.4 g Diacetyl-trans-benzolglykol (Sdp.<sub>4,5</sub> 96–100°) in 40 ccm Chloroform erhielt man mit 1.21 g *Perbenzoesäure* in 121 ccm Chloroform nach der oben angegebenen Vorschrift rohe Kristalle. Sie gaben aus 30 ccm Äthanol 10.2 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-C\** (64.5% d. Th.) in farblosen Prismen vom Schmp. 72° und 5 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-F* (32.1% d. Th.) als Sirup.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (212.2) Ber. C 56.60 H 5.70 \*Gef. C 56.72 H 5.67

*Tetraacetyl-konduramin-C-4:* 1.5 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-D* (Schmp. 66–68°) wurden mit 60 ccm ammoniakgesättigtem Methanol versetzt und das Lösungsmittel am andern Morgen i. Vak. verjagt. Der Rückstand wurde mit 30 ccm Pyridin und 30 ccm *Acetanhydrid* 5 Stdn. auf 50–60° erwärmt. Nach Entfernen des Reagenzes verblieb ein gefärbter Sirup (24 g), der auf eine Aluminiumoxyd-Säule (50 g; Durchmesser 2 cm) gegeben wurde. Als Elutionsmittel diente Benzol. Das erste Eluat (50 ccm) lieferte 1.24 g *Tetraacetyl-konduramin-C-4* (55.2% d. Th.). Farblose Tafeln (aus Äther) vom Schmp. 165°.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.38 H 6.30 N 4.21

*Konduramin-F-4:* 4.5 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-E* (Schmp. 75–76°) versetzte man mit 120 ccm ammoniakgesättigtem absol. Methanol und engte die Lösung am andern Morgen i. Vak. auf die Hälfte ein. Alsbald schieden sich 1.76 g *Konduramin-F-4* (57.5% d. Th.) aus. Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 188–189°.

*Tetraacetat:* Nach Eindampfen des Filtrats, Acetylieren des Rückstands und Chromatographieren (20-g-Aluminiumoxyd-Säule und Benzol) wurden 1.23 g *Tetraacetyl-konduramin-F-4* (18.6% d. Th.) erhalten. Farblose Nadeln (aus Äther) vom Schmp. 146–148°.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.59 H 6.21 N 4.68

Aus dem Filtrat schieden sich oft Kristalle vom Schmp. 143° aus, die ein anderes IR-Spektrum zeigten als obige Nadeln vom Schmp. 148°. Ammonolyse zum *N*-Acetat erwies jedoch die Identität beider Substanzen (IR-Spektrum und Misch-Schmp.).

*N-Acetyl-Derivat:* Ammonolyse des aus der Mutterlauge erhaltenen Sirups gab 70 mg *N-Acetyl-konduramin-F-4* (1.7% d. Th.). Farblose Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 223–224°.

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (187.2) Ber. C 51.33 H 7.00 N 7.48 Gef. C 51.23 H 6.99 N 7.21

<sup>5)</sup> M. NAKAJIMA, I. TOMIDA und S. TAKEI, Chem. Ber. 92, 163 [1959]. Damals kristallisierte das Diacetat nicht.

*Tetraacetyl-konduramin-A-1*: Aus 1.0 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-C* (Schmp. 72°) und 30 ccm ammoniakgesättigtem Methanol erhielt man wie oben nach dem Acetylieren 930 mg *Tetraacetyl-konduramin-A-1* (63.4% d. Th.). Farblose Stäbchen (aus Äther) vom Schmp. 156–157°.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.56 H 6.10 N 4.39

*Tetraacetyl-konduramin-B-1*: Aus 2.0 g *Diacetyl-1.2-anhydro-kondurit-F* (Sirup) und 50 ccm ammoniakgesättigtem Methanol erhielt man wie oben nach dem Acetylieren 1.46 g *Tetraacetyl-konduramin-B-1* (50.0% d. Th.). Farblose Stäbchen (aus Benzol) vom Schmp. 158°.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (313.3) Ber. C 53.67 H 6.11 N 4.47 Gef. C 53.51 H 6.00 N 4.67

*Hexaacetyl-neo-inosamin-(1) (cis-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins-C-4)*: 100 mg *Tetraacetyl-konduramin-C-4* (Schmp. 165°) in 7.5 ccm Äthanol versetzte man mit einer Lösung von 100 mg MgSO<sub>4</sub> in 1 ccm Wasser und ließ unter kräftigem Rühren 5 ccm 1-proz. Kaliumpermanganatlösung zutropfen, wobei die Innentemperatur zwischen –2° und +2° gehalten wurde. Am andern Morgen wurde MnO<sub>2</sub> abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 3 ccm Pyridin und 3 ccm Acetanhydrid auf dem siedenden Wasserbad 2 Stdn. erhitzt. Nach Abfiltrieren der unlöslichen Substanz und Abziehen des Reagenzes i. Vak. wurde ein Sirup erhalten, der nach Behandeln mit Kohle in heißem Äthanol 65 mg *Hexaacetyl-neo-inosamin-(1)* (47.4% d. Th.) lieferte. Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 242°. Sie zeigten mit authent. Kristallen<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung und wiesen ein identisches IR-Spektrum auf.

*Hexaacetyl-rac-inosamin-(5) (cis-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins-F-4)*: Aus 470 mg *Tetraacetyl-konduramin-F-4* (Schmp. 148°) in 28 ccm Äthanol und 470 mg MgSO<sub>4</sub> in 5 ccm Wasser erhielt man mit 25 ccm 1-proz. Permanganatlösung, wie oben beschrieben, das Oxydationsprodukt, das beim Behandeln mit Pyridin/Acetanhydrid 320 mg *Hexaacetyl-rac-inosamin-(5)* (49.5% d. Th.) gab. Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 188–189°. Mit authent. Kristallen<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung; identisches IR-Spektrum.

*Hexaacetyl-muco-inosamin-(3) (cis-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins-A-1)*: Aus 313 mg *Tetraacetyl-konduramin-A-1* (Schmp. 156–157°) in 20 ccm Äthanol und 313 mg MgSO<sub>4</sub> in 3 ccm Wasser erhielt man mit 18 ccm 1-proz. Permanganatlösung, wie oben beschrieben, das Oxydationsprodukt, das beim Acetylieren 265 mg *Hexaacetyl-muco-inosamin-(3)* (61.5% d. Th.) gab. Farblose Stäbchen (aus Äthanol) vom Schmp. 177–178°. Identifiziert mit authent. Präparat<sup>1)</sup> (IR-Spektrum und Mischprobe).

*Hexaacetyl-myo-inosamin-(4) (cis-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins-B-1)*: Aus 313 mg *Tetraacetyl-konduramin-B-1* (Schmp. 158°) und 313 mg MgSO<sub>4</sub> in 3 ccm Wasser erhielt man mit 18 ccm 1-proz. Permanganatlösung, wie oben beschrieben, das Oxydationsprodukt, das beim Acetylieren 248 mg *Hexaacetyl-myo-inosamin-(4)* (57.5% d. Th.) gab. Farblose Prismen (aus Äthanol) vom Schmp. 235–236°. Identifiziert mit authent. Präparat<sup>1)</sup> (IR-Spektrum und Mischprobe).

*Hexaacetyl-myo-inosamin-(4) und Hexaacetyl-allo-inosamin-(5) (trans-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins-C-4)*: 800 mg *Tetraacetyl-konduramin-C-4* (Schmp. 165°) wurden mit 100 ccm ammoniakgesättigtem absol. Methanol behandelt. Das erhaltene *N-Acetat*, gelöst in 4 ccm Wasser und 15 ccm Eisessig, wurde mit 10 ccm einer Lösung von 740 mg *Perbenzoesäure* in Chloroform versetzt. Nach 7-tägigem Stehenlassen im Dunkeln bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch mehrmalige Extraktion mit Äther von Perbenzoesäure und Benzoesäure befreit. Er wurde darauf in 25 ccm 1-proz. Schwefelsäure 2 Stdn. auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung über 50 ccm Austauscher vom Typ Amberlite IR-4B (OH<sup>⊖</sup> Form) gegeben. Das Eluat

(250 ccm) wurde nach Behandeln mit Kohle eingedampft. Acetylieren mit 10 ccm Pyridin und 10 ccm *Acetanhydrid* gab *Hexaacetyl-allo-inosamin-(5)* (31.0% d. Th.). Farblose Stäbchen (aus Äthanol) vom Schmp. 195°.

$C_{18}H_{25}NO_{11}$  (431.4) Ber. C 50.11 H 5.84 N 3.25 Gef. C 50.13 H 5.95 N 3.35

Nach Einengen der Mutterlauge und Versetzen mit Äther schieden sich 15 mg *Hexaacetyl-myo-inosamin-(4)* (1.4% d. Th.) vom Schmp. 236° aus. Identifiziert mit authent. Präparat<sup>1)</sup> (IR-Spektrum und Mischprobe).

*Hexaacetyl-myo-inosamin-(5)* und *Hexaacetyl-muco-inosamin-(1)* (*trans-Hydroxylierung des N-Acetyl-konduramins-F-4*): Aus 1.2 g *N-Acetyl-konduramin-F-4* (Schmp. 223–224°) in 3 ccm Wasser und 40 ccm Eisessig erhielt man mit 1.8 g *Perbenzoesäure* in 23 ccm Chloroform, wie oben beschrieben, das Oxydationsprodukt, das nach mehrmaligem Waschen mit Äther 1.23 g Epoxyd (93.0% d. Th.) vom Zers.-P. 157–158° gab.

300 mg Epoxyd wurden mit 50 ccm 1-proz. Schwefelsäure hydrolysiert und mit Amberlite IR-4B behandelt. Acetylieren des Rückstands gab rohe Kristalle, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol 30 mg *Hexaacetyl-myo-inosamin-(5)* (4.7% d. Th.) (farblose Prismen vom Schmp. 267–268°) und 330 mg *Hexaacetyl-muco-inosamin-(1)* (51.8% d. Th.) (farblose Nadeln vom Schmp. 202°)\* lieferten. *Hexaacetyl-myo-inosamin-(5)* zeigte mit authent. Kristallen ein identisches IR-Spektrum und keine Schmelzpunktniedrigung.

$C_{18}H_{25}NO_{11}$  (431.4) Ber. C 50.11 H 5.84 N 3.25 \*Gef. C 50.01 H 5.82 N 3.48

*Hexaacetyl-rac-inosamin-(5)* und *Hexaacetyl-rac-inosamin-(2)* (*trans-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins-A-1*): Aus 610 mg *Tetraacetyl-konduramin-A-1* (Schmp. 156–157°) wurde nach Ammonolyse die *N-Acetyl-Verbindung* erhalten, die in 3 ccm Wasser und 13 ccm Eisessig mit 550 mg *Perbenzoesäure* in 7.4 ccm Chloroform, wie oben beschrieben, oxydiert wurde. Nach Hydrolyse mit  $H_2SO_4$  und Acetylieren schieden sich rohe Kristalle aus, die aus Äthanol 170 mg *Hexaacetyl-rac-inosamin-(5)* (20.2% d. Th.) vom Schmp. 188–189° und 190 mg *Hexaacetyl-rac-inosamin-(2)* (22.6% d. Th.) vom Schmp. 156–157° gaben. Beide wurden mit authent. Präparaten identifiziert (IR-Spektrum und Mischprobe).

*Hexaacetyl-scylo-inosamin* und *Hexaacetyl-rac-inosamin-(1)* (*trans-Hydroxylierung des Tetraacetyl-konduramins-B-1*): Aus 626 mg *Tetraacetyl-konduramin-B-1* (Schmp. 158°) und 100 ccm ammoniakgesättigtem Methanol wurde das *N-Acetyl-Derivat* erhalten, das in 2.5 ccm Wasser und 15 ccm Eisessig mit 600 mg *Perbenzoesäure* in 7.5 ccm Chloroform, wie oben beschrieben, oxydiert wurde. Hydrolyse und Acetylieren gab rohe Kristalle, die aus Äthanol 20 mg *Hexaacetyl-scylo-inosamin* (2.3% d. Th.) vom Schmp. 275–276° und 360 mg *Hexaacetyl-rac-inosamin-(1)* (41.7% d. Th.) vom Schmp. 195°\* lieferten. *Hexaacetyl-scylo-inosamin* wurde mit einem authent. Präparat identifiziert (IR-Spektrum und Mischprobe).

$C_{18}H_{25}NO_{11}$  (431.4) Ber. C 50.11 H 5.84 N 3.25 \*Gef. C 50.37 H 5.83 N 3.15